

Aus dem Physiologischen Institut
der Freien Universität Berlin
Direktor: Professor Dr. med. Otto H. G a u e r

DAS VERHALTEN DER OSMOLARITÄT IM BLUT
DER VENA PORTAE UND AORTA SOWIE DER DIURESE
NACH ENTERALER WASSERGABE BEI WACHEN RATTEN

Inaugural - Dissertation
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an der
Medizinischen Fakultät der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Manfred Garbrecht
aus Ebenrode/Ostpreußen

1968

Aus dem Physiologischen Institut
der Freien Universität Berlin
Direktor: Professor Dr. med. Otto H. G a u e r

DAS VERHALTEN DER OSMOLARITÄT IM BLUT
DER VENA PORTAE UND AORTA SOWIE DER DIURESE
NACH ENTERALER WASSERGABE BEI WACHEN RATTEN

Inaugural - Dissertation

zur

Erlangung der medizinischen Doktorwürde

an der

Medizinischen Fakultät der Freien Universität Berlin

vorgelegt von

Manfred Garbrecht

aus Ebenrode/Ostpreußen

Dekan: Professor Dr. med. Hans Wolfgang S p i e r
Referent: Professor Dr. med. Franz Josef H a b e r i c h
Korreferent: Professor Dr. med. Otto H. G a u e r



Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der
Freien Universität Berlin

Promoviert am: 22.8.1968

Meinen Eltern in tiefer Dankbarkeit gewidmet
für die Opfer, die sie für die Ausbildung
ihrer Kinder auf sich genommen haben



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Inhaltsübersicht

	Seite
I. Einleitung	1
II. Methodik	3
III. Kritik der Methode	7
IV. Ergebnisse	9
V. Diskussion	16
VI. Zusammenfassung	25
VII. Literaturangaben	27
Lebenslauf	

Einleitung

Der Ausgangspunkt für die vorliegenden Untersuchungen waren die Ergebnisse der Arbeiten von HABERICH und Mitarbeitern über die osmoreceptorische Funktion der Leber. Eine Infusion sehr geringer Mengen von Wasser in die Vena portae der wachen Ratte führte prompt zu einer Diurese, während die gleiche Infusion in die Vena cava inferior erst nach einer Latenz von 20 - 30 Minuten diuretisch wirksam war. Die berechnete Osmolaritätsänderung im Portalblut betrug unter diesen Bedingungen weniger als 1% (Portalfluß der Ratte ca. 10 - 15 ml/min). Dieser Unterschied in der diuretischen Reaktion ließ sich durch das klassische Konzept der Osmoregulation von E.B.VERNEY nicht erklären und führte zu der Annahme von Osmoreceptoren im Portalkreislauf. Durch zusätzliche Untersuchungen (AZIZ, NOWACKI und HABERICH; HABERICH, AZIZ und OHM) konnte die Existenz solcher spezifischer Osmoreceptoren weiter gesichert werden.

Die Zusammensetzung des Portalblutes ist im Gegensatz zu der des arteriellen Blutes nicht homöostatisch reguliert. Sie schwankt beträchtlich in Abhängigkeit von den intestinalen Sekretions- und Resorptionsvorgängen. Es ist das Ziel der vorliegenden Arbeit, festzustellen, wie sich die Osmolaritäten des Portalblutes und des arteriellen Blutes bei der physiologischen enteralen Resorption von Wasser verhalten. Da die Osmolarität im Portalblut nach den bisherigen Ergebnissen als der adäquate Reiz für die Osmoreceptoren in der Leber angesehen werden kann, über die die diuretischen

sche Reaktion gesteuert wird, wurde die Diurese mitregistriert. Gleichzeitig wurde die Ausscheidung osmotisch aktiver Substanz verfolgt und bilanzmäßig mit den aufgenommenen und abgegebenen Volumina in Beziehung gesetzt.

Methodik

Die Versuche wurden an 180 - 200 Gramm schweren weiblichen weißen Ratten (Stamm Sprague Dawley) durchgeführt. Die Tiere wurden in Kunststoffschalenkäfigen gehalten und erhielten Wasser und standardisiertes Trockenfutter (Altrumin-R) ad libitum.

O p e r a t i o n : In Äthernarkose wurden dem Versuchstier vorbereitete Katheter aus PVC-Schläuchen mit einer Kanülenspitze (Abbildung 1a) in die Vena portae und die Aorta abdominalis ein-

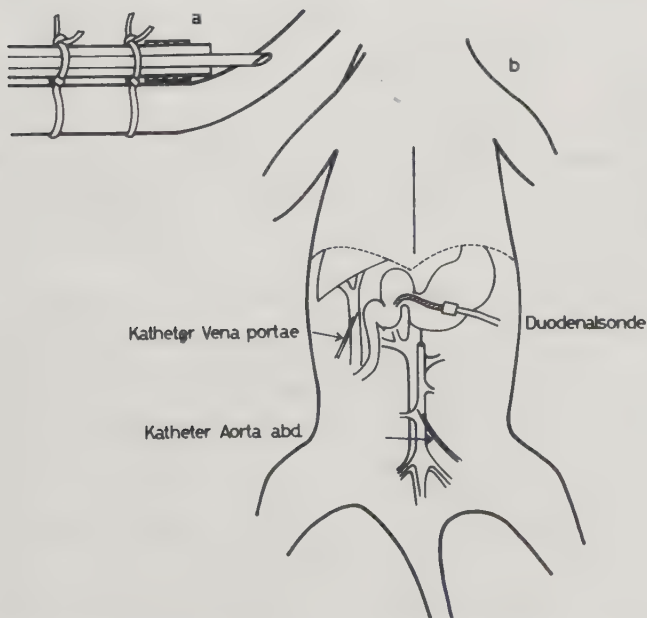


Abb.1: a - Schematische Darstellung des Gefäßkatheters
b - Schematische Darstellung der Lage der Katheter

geführt. Die Katheter sind mit 0,9%iger NaCl-Lösung gefüllt, die mit Liquemin^R(Roche) im Verhältnis 1:10 verdünnt ist (Methode bei AZIZ, HABERICH und NOWACKI). Ein weiterer Katheter wurde über den Magen in das Duodenum vorgeschoben und an der Magenwand befestigt. Die Abbildung 1b gibt schematisch die Lage der Katheter wieder. Die Katheter werden am Rücken des Tieres herausgeführt und an der Austrittsstelle mit einem Acetonkleber und Mull befestigt. Eine Abdeckplatte aus Draht und ein zirkulärer Heftpflasterverband dienen dem Schutz der Katheter.

V e r s u c h : Zwei bis drei Tage nach der Operation sind die Tie-

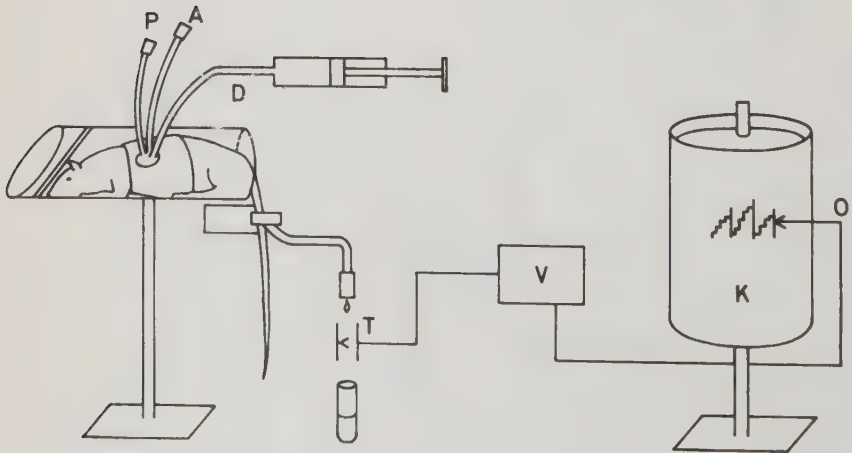


Abb.2: Schematische Darstellung der gesamten Versuchsanordnung
(P und A Gefäßkatheter; D Duodenalkatheter; T Tropfenzähler;
K Rußkymograph; O Ordinatenschreiber; V Verstärker)

re versuchsbereit. In einem kurzen Ätherrausch wird ein PVC-Schlauch in die Harnblase gelegt und an der Schwanzwurzel befestigt. Die Gefäßkatheter werden durch Aspiration von Blut auf richtige Lage und Durchgängigkeit geprüft. Die Abbildung 2 zeigt schematisch die gesamte Versuchsanordnung. Das Tier sitzt in einem relativ engen Kunststoffbehälter und verhält sich in der Regel sehr ruhig. 1 - 2 Stunden nach dem Anlegen des Blasenkatheters beginnt der Versuch mit der Registrierung der Ausgangsdiurese. Dies geschieht mit einem elektrischen Tropfenzähler, der mit einem Ordinatenschreiber (nach Fleisch) verbunden ist. Die Registrierung erfolgt auf einem Rußkymographion. Die Urinproben werden in Kunststoffröhrchen gesammelt. Die Blutproben werden vor dem Wasserstoß als Kontrollwerte und hinterher zu verschiedenen Zeiten entnommen, wobei man bei jeder Probe etwa 0,4 ccm in ein Glasröhrchen tropfen läßt. Der Wasserstoß erfolgt mit einer Rekordspritze über den Duodenalkatheter in einem bestimmten Verhältnis zum Körpergewicht, je nach den Versuchsbedingungen 0,5 , 1,0 oder 3% .

M e s s u n g e n : Die Osmolaritätsbestimmungen werden mit einem Kryoskopie-Osmometer (nach Dr. Knauer, Berlin) durchgeführt. Das Blut wird dazu 10 Minuten bei 3000/min zentrifugiert und das Serum zur Messung verwandt. Die Messung im Urin erfolgt ohne Vorbehandlung der Proben.

Da bei den Versuchen relativ geringe Osmolaritätsänderungen festzustellen sind, wurde das benutzte kryoskopische Verfahren in Bezug auf seine Genauigkeit und Reproduzierbarkeit der Meßwerte geprüft. Die absolute Genauigkeit bei den Bestimmungen im Serum beträgt im Bereich der Meßwerte (280 - 320 mOsmol/l) etwa 1% . Die

Absolutgenauigkeit ist jedoch für die späteren Untersuchungen weniger wichtig als die Reproduzierbarkeit und die Relativgenauigkeit, die etwa 0,3% Fehlerbreite hat, mit anderen Worten im untersuchten Bereich 1,0 mOsmol/l beträgt.

Natrium und Kalium werden im Serum und im Urin flammenphotometrisch bestimmt (Eppendorf-Photometer der Firma Netheler und Hinz). Eine konstante Analysenmenge wird stets mit derselben Kunststoffcapillare abgemessen. Sie beträgt etwa 10 Mikroliter und wird mit 2,0 Milliliter Aqua bidest. verdünnt. Eichkurven erhält man durch entsprechende Eichlösungen, die in der gleichen Weise abgemessen und bestimmt werden. Dieses Vorgehen erfordert für alle Bestimmungen nur zwei Pipetten, eine für die Meßlösung, bzw. die Eichlösung, eine für Wasser. Dadurch wird der methodische Fehler sehr klein (weniger als 1%).

Die Punkte der später gebrachten Abbildungen ergeben sich daraus, daß die von verschiedenen Tieren zu verschiedenen Zeiten nach dem Wasserstoß erhaltenen Meßwerte in ein gemeinsames Koordinatensystem eingetragen werden. Der Einzelmeßwert, die jeweilige Osmolaritätsänderung, ist die relative Änderung nach dem Wasserstoß bezogen auf die vor der Wassergabe gemessene Ausgangs-osmolarität im Blut der Vena portae und der Aorta. Dieses Verfahren ist notwendig, da es natürlich nicht sinnvoll ist, mehr als ungefähr fünf Proben à 0,4 ml von einem Tier in dem gleichen Versuch zu entnehmen (etwa 10% des geschätzten Blutvolumens - ORMOND et al.) um eine Hypovolämie mit allen ihren Folgeerscheinungen zu vermeiden.

Kritik der Methode

Bei der Operationsmethode ist zu prüfen, ob es durch die chronische intravasale Lage der Kanülen zu Hämatomen, Thrombosen oder Zirkulationsstörungen kommt. Sektionen der Ratten bis zu mehreren Wochen nach Anlegen der Katheter zeigten keine der oben genannten Veränderungen. In der Regel mußten die Tiere aus dem Versuch genommen werden, weil sich im Laufe der Zeit durch Fibrinabscheidung ein Ventilmechanismus an der Kanülenspitze ausbildete und kein Blut mehr entnommen werden konnte.

Die Äthernarkose bei der Katheterisierung der Blase zu Beginn des Versuchs beeinträchtigt bekanntlich die Diurese (FEE, A.R.). Es wurde daher 2 - 3 Stunden gewartet, ehe mit der Registrierung der Ausgangsdiurese begonnen wurde.

Ein berechtigter Einwand ist die relative Hypovolämie, die durch die Blutprobenentnahme herbeigeführt wird. Sie könnte die Ergebnisse beeinträchtigen. Aus verschiedenen Gründen glauben wir jedoch nicht, daß dadurch ein wesentlicher Fehler entsteht. Wie schon in der Methodik beschrieben, haben wir uns in der Zahl der Proben beschränkt. Die Entnahme der ersten Probe, die je nach Versuch zu verschiedenen Zeitpunkten geschah und bei der eine Hypovolämie ausgeschlossen war, zeigte, daß sich der daraus gewonnene Meßwert immer gut in den Kurvenverlauf einordnete. Ein Kontrollversuch des Verlaufs der Portalblutosmolarität bei einem Kaninchen, bei dem durch die Blutprobenentnahme keine Volumenbeeinträchtigung zu erwarten war, zeigte ein vergleichbares Bild mit den Ergebnissen der Rattenversuche. Auch "akute" Rattenversuche

che, bei denen die Tiere vollständig ausgeblutet wurden, zeigten die in den Versuchsserien beschriebenen typischen Osmolaritätsänderungen.

Ergebnisse

Die Osmolaritätsänderungen im Blut der Vena portae und der Aorta nach einem enteralen Wasserstoß entsprechend 3% des Körpergewichts der Versuchstiere sind in der Abbildung 3 dargestellt. Alle Werte wurden auf den jeweils vorher bestimmten Kontrollwert vor der Wassergabe bezogen und als Differenz zu diesem Ausgangswert dargestellt.

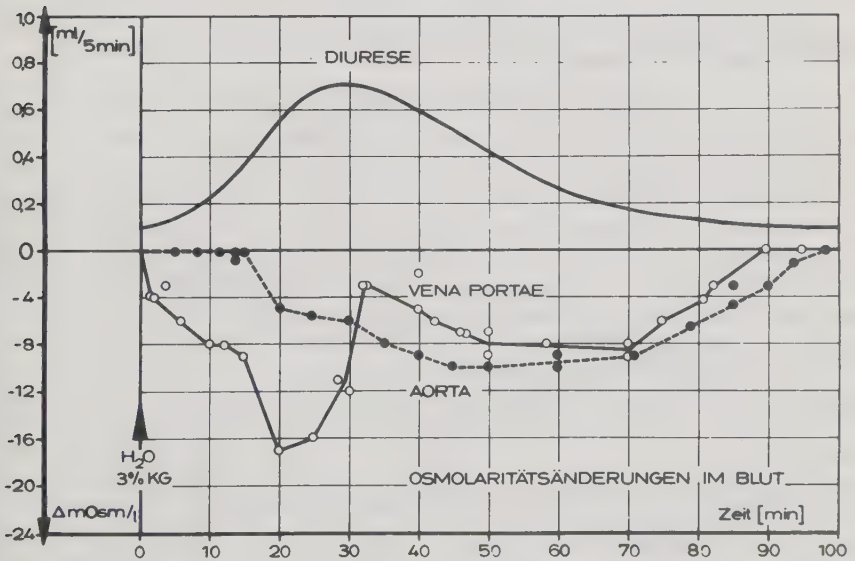


Abb.3: Änderung der Diurese und der Osmolarität im Blut von Aorta und Vena portae nach enteraler stoßweiser Wassergabe (3% des K.G.)

Die Osmolaritätsänderungen im Blut der Vena portae zeigen einen grundsätzlich anderen Verlauf als die des Aortenblutes. Die Osmo-

larität im Portalblut durchläuft zwei hypotone Phasen. Die erste setzt rasch ein und erreicht nach 20 Minuten ihr Minimum mit einem Abfall von 17 mOsmol/l, während sich die Osmolarität im Aortenblut in den ersten 15 Minuten nicht ändert. Erst in der zweiten weniger ausgeprägten Phase verhalten sich beide Osmolaritäten annähernd gleich. Die Diurese, die schon nach 5 Minuten deutlich ansteigt und ihr Maximum nach 28 Minuten erreicht, kommt also bereits zu einem Zeitpunkt in Gang, an dem die Osmolarität im Aortenblut noch unverändert ist.

Anschließend wurden in zwei weiteren Versuchsserien die gegebenen Wassermengen variiert. Die Ergebnisse gibt die Abbildung 4 wieder, in der die drei verschiedenen Hydrierungsstufen untereinander aufgetragen sind. Der Verlauf der Kurven zeigt für jede der Versuchsreihen das gleiche charakteristische Bild, einen zweiphasischen Verlauf der Osmolaritätsänderung des Portalblutes, wobei die Osmolarität im Aortenblut in der ersten Phase mehr oder weniger lange konstant bleibt und erst in der zweiten Phase mit der Osmolarität im Portalblut übereinstimmt.

Abhängig vom Volumen des Wasserstoßes (3% - 1% - 0,5% des K.G.) ändert sich:

1. Im Portalblut die Größe des Osmolaritätsabfalles
17 - 11 - 9 mOsmol/l
2. Die Dauer der ersten hypotonen Phase
32 - 25 - 20 Minuten
3. Die Rückkehr zur Ausgangs-osmolarität nach der zweiten hypotonen Phase
95 - 78 - 72 Minuten
4. Der Beginn des Osmolaritätsabfalles im Aortenblut
15 - 20 - 26 Minuten

Eindeutig sind auch die Veränderungen der Diurese:

1. Das Diuresemaximum verschiebt sich

29 - 26 - 24 Minuten

2. Es ändert sich hinsichtlich seiner Größe

0,7 - 0,4 - 0,2 ml/5 min

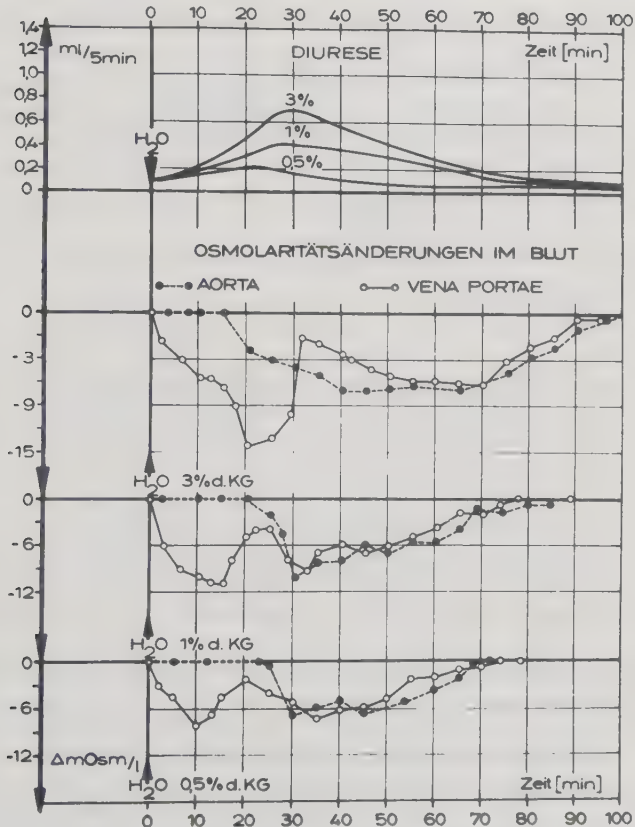


Abb.4: Änderung der Diurese und der Osmolarität im Blut von Vena portae und Aorta nach enteraler stoßweiser Wassergabe (3% - 1% und 0,5% des K.G.)

Es muß an dieser Stelle betont werden, daß es nicht möglich ist, gleichzeitig die Änderung der Diurese und der Osmolarität im Blut zu untersuchen, da durch die Blutentnahmen und die dadurch bedingte Hypovolämie eine volumenbedingte Beeinträchtigung der Diurese erfolgt (ARNDT und GAUER; ARNDT). Daß lediglich eine quantitative und keine qualitative Diureseänderung eintrat, wurde durch fortlaufende Kontrolle der Urinosmolarität und der Kalium- und Natrium-Ausscheidung bestätigt.

Die Veränderungen der diuretischen Reaktion wurden daher für jede Hydrierungsstufe in einer parallelen Versuchsserie, bei der den Versuchstieren kein Blut entnommen wurde, gesondert untersucht. Die in Abbildung 4 dargestellten Diurese-Kurven stammen aus diesen Versuchsserien.

Im folgenden soll am Beispiel der 3%igen Hydrierung quantitativ verfolgt werden, wie der Organismus auf diese plötzliche Störung seines Wassergleichgewichtes reagiert.

Sehr bald setzt eine ausgesprochene Wasserdiurese ein - $\frac{U}{P} \text{ osmol} \cdot 1$ - bei der bereits ein beträchtlicher Teil des aufgenommenen Volumens eliminiert wird (Abbildung 5c, ausgezogene Kurve). Außerdem kann man feststellen, daß die in der Zeiteinheit ausgeschiedene Menge osmotisch aktiver Substanz - Urinzeitvolumen x Osmolarität - während dieser Wasserdiurese abnimmt gegenüber der Ausgangsdiurese. Geht man von der Vorstellung aus, daß ohne den Wasserstoß die osmotische Ausscheidung gleichgeblieben wäre, so wird bilanzmäßig osmotisch aktive Substanz retiniert. Diese retinierte Menge kann - isoton gelöst - ein entsprechendes Volumen kompen-

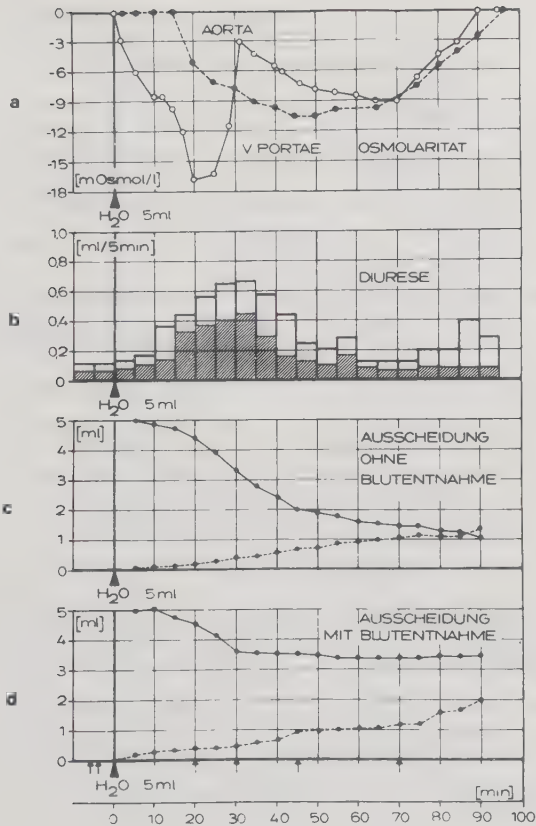


Abb.5: Osmolaritätsänderung, Diurese und graphische Darstellung der Flüssigkeitsbilanz nach einem Wasserstoß von 3% K.G.

a Osmolaritätsänderung in Aorta und Vena portae

b Das Verhalten der Diurese. Offene Säulen: ohne Blutentnahme
Schraffierte Säulen: mit Blutentnahme

c, d Das Verhalten des Volumens. Ausgezogene Kurve: Die Ausscheidung des gegebenen Volumens (5 ml) im Urin.
Unterbrochene Kurve: Das durch Retention osmotisch aktiver Substanz "innerlich" kompensierte Volumen.

Die Pfeile an der Abszisse von 5d geben die Zeitpunkte der Blutentnahmen (je 0,4 ml) an.

sieren und damit ebenfalls zur Wiederherstellung des Wassergleichgewichts beitragen. Die unterbrochene Kurve in Abbildung 5c stellt das Volumen dar, das dieser Retention entspricht.

Im Falle der Ausscheidung des Wasserstoßes bei einem Versuch o h - n e Blutentnahme kreuzen sich diese beiden einander entgegengelau- fenden Kurven des durch Diurese eliminierten und isoton kompensier- ten Volumens nach 90 Minuten. Die Berechtigung einer solchen bi- lanzmäßigen Betrachtung wird noch durch die Tatsache unterstützt, daß zu diesem Zeitpunkt die Blutosmolarität ihren Ausgangswert wieder erreicht hat. Verfolgt man diese beiden Volumina noch län- ger (Abbildung 6a), so zeigt sich eine Art Überkompensation. Die osmotische Retention nimmt zwar nur noch geringfügig zu, die Diu- rese liegt jedoch noch längere Zeit über dem Ausgangswert.

Stellt man die gleiche Bilanzbetrachtung bei Versuchen m i t Blutentnahme an, so verläuft die Kompensation zeitlich anders (Ab- bildung 5d, bzw. 6b). Der durch die Blutentnahmen bedingte Volumen- verlust führt reflektorisch trotz des gleichen Wasserstoßes zu einer geringeren Steigerung der Diurese (GAUER und HENRY; ARNDT und GAUER). Gleichzeitig wird die Retention osmotisch aktiver Substanz deutlich verstärkt. Beide Mechanismen führen dazu, daß am Ende - hier na ch 180 Minuten - der Blutverlust durch ein isoton re- tiniertes Volumen ausgeglichen wird.

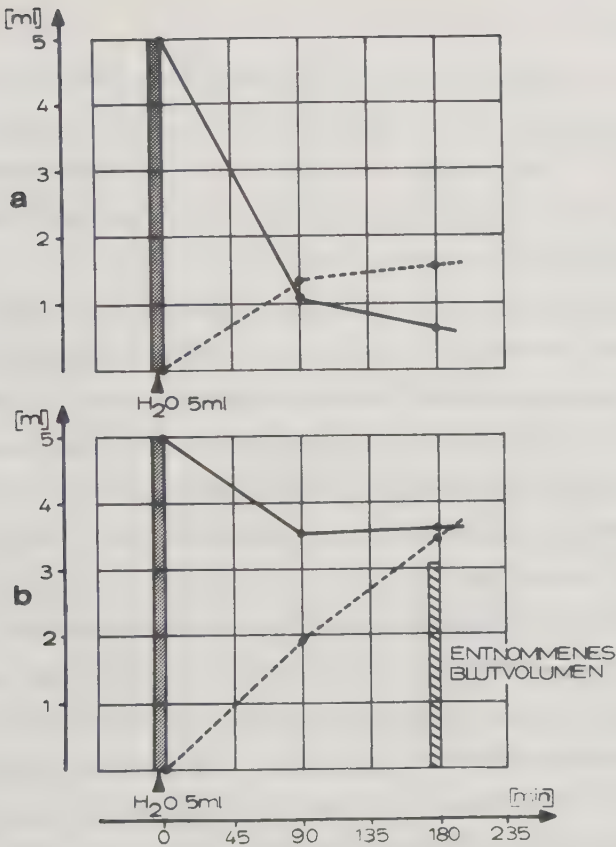


Abb.6: Graphische Darstellung der Bilanzierung des Wassergleichgewichts durch Diuresesteigerung (ausgezogene Kurve) und Retention osmotisch aktiver Substanz (unterbrochene Kurve) nach enteraler Wassergabe von 3% K.G.
a - ohne Blutentnahme ; b - mit Blutentnahme

Diskussion

Die Tatsache, daß der Wasserhaushalt unter physiologischen Bedingungen ausbalanciert ist, führte schon seit Mitte des vorigen Jahrhunderts zu einer Vielzahl von Arbeiten, in denen untersucht wurde, durch welche Regulationsmechanismen die Aufrechterhaltung des Wassergleichgewichts geregelt wird.

Klinische Beobachtungen hatten immer wieder auf die enge Verbindung zwischen Erkrankungen der Leber und den Störungen des Wasserhaushalts hingewiesen. So ist es verständlich, daß ein großer Teil der Autoren sich mit der Bedeutung der Leber für den Wasserstoffwechsel auseinandersetzt. So gibt es in der älteren Literatur eine Reihe von Befunden, nach denen oral aufgenommenes Wasser wesentlich rascher ausgeschieden wird als parenteral injiziertes (COW 1912, GINSBERG 1912, HASHIMOTO 1914). Um diesen Unterschied zu erklären, sind verschiedene Hypothesen aufgestellt worden. COW, AMBARD und SCHMID nehmen an, daß dem Wasser bei der Resorption ein diuretisch wirksamer Stoff aus der Magen- oder Darmwand zugeführt wird. Andere Autoren glauben, daß das resorbierte Wasser einen solchen Stoff in der Leber freisetzt (MOLITOR 1928, GLAUBACH und MOLITOR 1929, ADLERSBERG 1934, MILLIES 1960). In den Arbeiten von FREY (1906, 1907, 1907) wird die Erklärung darin gesehen, daß das parenteral zugeführte Wasser durch einen Gefäßkrampf in der Niere zu einer Antidiurese führt. Schließlich wird auch eine mechanische Beeinflussung durch die Leber diskutiert, indem auf Grund ihrer experimentellen Ergebnisse MOLITOR und PICK (1923), bzw. PICK und WAGNER (1923) einen Lebersperrvenenmechanismus annehmen, durch den

die Wasserausscheidung gesteuert wird. Andere Autoren (KLISI-ECKI 1933, BALDES und SMIRK 1934) schließlich sind der Meinung, daß hinsichtlich der diuretischen Wirksamkeit zwischen enteraler und parenteraler Wasserzufuhr kein signifikanter Unterschied vorhanden ist.

Die Diskussion über die Rolle der Leber im Wasserhaushalt trat jedoch auf Grund anderer Befunde vorerst in den Hintergrund. Ebenfalls ausgehend von klinischen und pathologisch-anatomischen Untersuchungen hatte sich gezeigt, daß Störungen im Bereich der Neurohypophyse, bzw. des Hypothalamus mit erheblichen Störungen der Wasseraufnahme und Wasserausscheidung verbunden sind. Ohne in diesem Rahmen auf alle Arbeiten eingehen zu können (Übersicht bei RODECK 1957, bzw. KLEEMANN 1963), sollen doch die wichtigsten Stationen aufgezeigt werden.

Der Einfluß der sogenannten Hypophysenhinterlappenhormone auf die Wasserausscheidung war in vielen Experimenten nachgewiesen worden, wobei jedoch über die Art der Wirkung, den Wirkungsort, die Entstehung und die Abgabe dieser Hormone die unterschiedlichsten Auffassungen bestanden (SCHÄFER und HERRING, SIMMONDS, CUSHING, BAILEY und BREMER, ROUSSY et al.). In entscheidender Weise wurden die jetzigen Anschauungen erst durch die Forschungsergebnisse der Arbeitskreise um SCHARRER und BARGMANN experimentell gesichert. 1928 entwickelte der Physiologe SCHARRER in seinen Arbeiten den Begriff der Neurosekretion. Dem Histologen BARGMANN gelang der Nachweis der neurosekretorischen Bahnen, die den Hypothalamus mit der Neurohypophyse verbinden. Auch die chemische Struktur der Hormone wurde, unabhängig voneinander, durch DU VIGNEAUD und FROMAGEAOT

aufgeklärt. Das Adiuretin, syn. Vasopressin oder ADH, ein Octapeptid, wurde als das für den Wasserhaushalt entscheidende Hormon identifiziert.

Daß das ADH eine entscheidende, wahrscheinlich sogar die entscheidende Rolle in der Regulation des Wasserhaushaltes und damit auch der Osmoregulation spielt, ist in den letzten Jahren immer wieder bestätigt worden. In einer Reihe von Arbeiten von RODECK, die einen guten Überblick über diese Gebiet geben, werden dafür eine Fülle von Beobachtungen und Experimenten mitgeteilt und zitiert. Zusammenfassend läßt sich sagen: Die Regulation des Wasserhaushalts spielt sich innerhalb einer dauernden "Hormon-Aufsicht" durch das ADH ab. Diese hormonelle Regulation ist keine Notfallfunktion, sondern die Niere unterliegt dadurch einer dauernden Steuerung der fakultativen Wasserreabsorption. Der Regelungsreich, in dem die Wasserausscheidung bei physiologischer Belastung schwankt, wird von RODECK als "Mittellage der Diurese" bezeichnet. Bei Überschreitungen dieses Bereiches durch Belastungen sowohl nach der einen wie auch nach der anderen Seite (Salz-, bzw. Wasserbelastung) hat der Organismus die Tendenz, die Gleichgewichtsstörung möglichst schnell zu kompensieren. Die Hauptbedeutung dabei kommt immer der Niere durch die Regulation der Wasserausscheidung zu.

Damit erhebt sich die Frage nach dem adaequaten Reiz für die Ausschüttung, bzw. die Hemmung der Ausschüttung des ADH und die Frage nach der Perception dieses adaequaten Reizes.

Die gegenwärtige Anschauung beruht auf den Arbeiten von E.B. VERNEY (1947, 1948, 1958). Seine Ergebnisse, die unter dem Begriff des

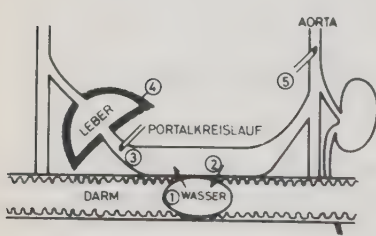
VERNEY-Mechanismus in die Literatur Eingang gefunden haben, sollen an dieser Stelle kurz skizziert werden. VERNEY kommt auf Grund seiner Experimente zu folgender Anschauung:

1. Der adaequate Reiz für die Freisetzung von ADH aus dem Hypophysenhinterlappen ist die Osmolarität im arteriellen Blut (A. carotis interna).
2. Dieser Reiz wird durch spezifische Osmoreceptoren im Nucleus supraopticus und Nucleus paraventricularis aufgenommen (Quellung und Entquellung dieser Zellen).
3. Diese Kerne sind über den Tractus supraoptico-hypophyseos mit dem Hypophysenhinterlappen verbunden.
4. Das ADH wird ebenfalls in den erwähnten Kernen gebildet und wandert in den HHL (Neurosekretion), wo es an einen Eiweißkörper - Neurophysin - gebunden gespeichert wird.
5. Durch Änderung der Osmolarität im Carotisblut wird der Erregungszustand der Osmoreceptoren geändert und über Aktionspotentiale zum HHL die ADH-Sekretion gesteuert.

Die Interpretation der Ergebnisse dieser Arbeit ist durch den VERNEY-Mechanismus nicht möglich. Anhand des Schemas der Abbildung 7 soll versucht werden, die vorliegenden Ergebnisse mit einer neuen Konzeption der Osmoregulation zu erklären, die auf Grund der Arbeiten von HABERICH und Mitarbeitern (HABERICH, AZIZ, NOWACKI, HERZER, OHM et al.) entwickelt worden ist.

Unmittelbar nach dem enteralen Wasserstoß folgt die erste hypotone Welle im Portalblut. Sie findet ihre Erklärung in den Austauschvorgängen zwischen Darm und Mesenterialblut bei der Wasserresorption. Oral gegebenes Wasser wird isoton aus dem Darm resorbiert, wobei die zur Osmolaritätsangleichung notwendigen Mineralien dem Mesenterialblut entzogen werden. Daraus resultiert eine äquivalente

Hypotonie des Portalblutes. Ein solcher Übergang von Mineralien aus dem Mesenterialblut in die Flüssigkeit des Darms ist schon lange bekannt und vielfach beschrieben worden (FREY 1908, GOLDSCHMIDT 1921, WELLS und JOHNSON 1934, VISSCHER 1944, BERGER 1959 CURRAN 1960, LOVE 1965).



- ① Wasser im Darm verursacht
- ② eine Abgabe von Elektrolyten ($\text{Na}^+\text{Cl}^-\text{HCO}_3^-$) und eine Aufnahme von Wasser
- ③ Folge Abfall der Osmolarität im Portalblut
- ④ Reaktionen der Leber
 - Osmotische Quellung
 - Osmorezeptorische Funktion
- ⑤ Wirkung 1 Verhinderung oder Verzögerung von Osmolaritätsänderungen im arteriellen Blut
2 Erste Auslösung der Diurese

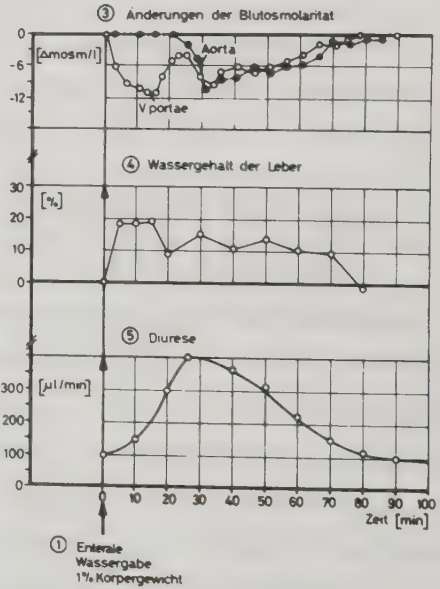


Abb.7: Diskussionsschema

Nach den Ergebnissen VISSCHERS, der mittels Isotopenuntersuchungen die Verschiebungen auch quantitativ erfaßt hat, setzt sich der Nettofluß generell zusammen aus der Differenz zweier unidirektionaler Flüsse: Insortption = Übergang vom Darmlumen zum Blut und Exsortption = Übergang vom Blut zum Darm. Das gilt sowohl für

die Netto-Resorption wie die Netto-Sekretion. Gibt man Wasser in den Darm, so überwiegt zunächst die Exsorption von Mineralien. Die Folge ist ein Abfall der Osmolarität im Portalblut. Später überwiegt die Insortion isotonen Volumens, mit anderen Worten die Osmolarität im Portalblut steigt wieder an.

Für die während dieser Zeit beobachtete Konstanz der Aortenblut-osmolarität sind eine Reihe verschiedener Ursachen maßgebend. Zweifellos beträgt das Blutvolumen des Portalkreislaufs nur etwa 20% des übrigen Blutvolumens und dementsprechend wäre eine geringere Verdünnung zu erwarten. Trotzdem wäre die von uns benutzte Methode hinreichend genau, um auch diese erwarteten Verdünnungen zu erfassen. Einmal spielt hier die Wasserspeicherung durch die Leber (HABERICH, AZIZ und NOWACKI 1965) eine Rolle, die die Fähigkeit hat, vorübergehend aus dem hypotonen Portalblut eine gewisse Menge Wasser durch osmotische Quellung zu binden. Sie wirkt wie ein "Stauwehr", das die von der Porta her anflutende Welle erniedrigter Osmolarität bei der Wasserresorption aufhält und somit ihren Einbruch in den Gesamtkreislauf verhindert oder zumindestens hinauszögert. Ob, wie DEMOOR (1906) auf Grund seiner Perfusionsversuche annimmt, gleichzeitig noch ein zusätzlicher Mineralausgleich stattfindet oder Ionenverschiebungen eintreten (LEAF 1962), läßt sich aus den bisherigen Ergebnissen nicht sicher beurteilen. Ein weiterer Mechanismus, der der Osmolaritätsänderung des Gesamtkreislaufs entgegenwirkt, ist sicherlich die gesteigerte Diurese, die schon wenige Minuten nach der Wassergabe einsetzt. Auch für die zweite, für die Vena portae und die Aorta gleichsinnige hypotone Schwankung sind sicherlich mehrere Gründe verant-

wortlich zu machen. Einmal wird die begrenzte Speicherkapazität der Leber sicher zu einem Überlaufen des "Stauwehres" führen (0,5 - 0,6 ml/100 Gramm des Körpergewichts bei der Ratte), zum anderen ist die Resorptionsgeschwindigkeit für Flüssigkeiten aus dem Darm begrenzt. Sie beträgt für die Ratte etwa 6,0 ml pro 200 Gramm Körpergewicht pro Stunde (HELLER und SMIRKES, WIESEMAN). Das heißt, je nach der Größe des gegebenen Volumens wird die Resorptionszeit andauern. Auch gibt, wie die Ergebnisse von HABERICH, AZIZ und NOWACKI zeigen, die Leber das initial gespeicherte Volumen wieder in den Kreislauf ab. Die zweite hypotone Welle ist also als Ausdruck der völligen Durchmischung der Resorptionsflüssigkeit mit dem Gesamtkreislauf aufzufassen, die durch die gesteigerte Diurese langsam wieder ausgeglichen wird. Gleichzeitig wird, wie aus Abbildung 5 und 6 hervorgeht, dem Verdünnungseffekt noch durch Retention osmotisch aktiver Substanz entgegengewirkt.

Diesen im Vorangegangenen diskutierten charakteristischen Veränderungen der Osmolarität, die bei allen untersuchten Hydrierungsstufen zu beobachten waren, ordnet sich jeweils ein typischer Verlauf der diuretischen Reaktion zu (Abbildung 4). Die in ihrer absoluten Größe und Dauer von der gegebenen Wassermenge abhängige Diuresesteigerung setzt bei allen Versuchen mit einer mittleren Latenz von 5 Minuten ein, also zu einem Zeitpunkt, zu dem sich die Aortenosmolarität noch nicht geändert hat. Besonders deutlich zeigt sich die Unabhängigkeit der ausgelösten Diurese in der zweiten Versuchsserie (Wassergabe entsprechend 1% des Körpergewichts) und in

der dritten Serie (Wasserstoß entsprechend 0,5% des Körpergewichts), bei denen sogar das Diuresemaximum schon zu einem Zeitpunkt erreicht wird, zu dem sich die Aortenblutosmolarität noch kaum, bzw. noch überhaupt nicht geändert hat.

Die bei diesen Experimenten beobachtete Osmoregulation - die ja hauptsächlich über Diureseänderungen erfolgt - , läßt sich daher mit der Konzeption VERNEYS nicht erklären, die ja zur Beeinflussung der Diurese eine Osmolaritätserniedrigung im Blut der A. ca-rotis interna voraussetzt, in deren Versorgungsgebiet die von ihm beschriebenen Osmoreceptoren liegen. Die Ergebnisse weisen vielmehr auf einen osmoreceptorisch tätigen Mechanismus in der Leber hin (HABERICH, AZIZ und NOWACKI 1965), der spezifisch auf die re-sorptionsbedingten Osmolaritätsänderungen im Portalkreislauf reagiert. Ein möglicher volumenreceptorischer Mechanismus, wie er von WOLFMAN, ZUIDEMA et al. (1961) angenommen wurde, ließ sich experimentell ausschließen (HABERICH und AZIZ 1967), während durch intraportale Infusionen natriumfreier Lösungen unterschiedlicher Konzentration - Mannitol, bzw. Glucose - weiter gesichert werden konnte, daß für die über die Leber bewirkte diuretische Reaktion die osmotische Konzentration im Portalblut maßgebend ist (AZIZ, NOWACKI und HABERICH 1966).

Die Frage, auf welchem Wege die Osmoreceptoren der Leber ihre Information an die Nieren übermitteln, wurde kürzlich in noch unveröffentlichten Experimenten von HABERICH und DENNHARDT weiter untersucht. Es konnte gezeigt werden, daß nach Extirpation des Ramus hepaticus des Nervus Vagus die "hepatogene" Diurese nicht mehr auslösbar war. Man muß deshalb zurzeit annehmen, daß - ähnlich wie bei den Volumenreflexen (GAUER und HENRY 1956, 1963) -

neurale Afferenzen über den N. Vagus wahrscheinlich zu den Zentren im Hypothalamus laufen und das das ADH der alleinige Effektor ist.

Unter den physiologischen Bedingungen der normalen Wasseraufnahme aus dem Darm ist die osmoreceptorische Funktion des Portalkreislaufs der des Diencephalons (VERNEY) vorgeschaltet. Auf diese Weise kann das Wassergleichgewicht aufrechterhalten werden (Osmoregulation), ohne daß die Homöostase des arteriellen Blutes beeinträchtigt wird.

Zusammenfassung

1. Über einoperierte Dauerkatheter erhalten wache Ratten intra-duodenal einen Wasserstoß entsprechend 0,5 , 1,0 , bzw. 3% ihres Körpergewichts. Vorher und in regelmäßigen Zeitabständen nachher wird die Osmolarität des Portalblutes und des Aortenblutes bestimmt. (kryoskopisch). Die Diurese wird über einen Blasenkatheter registriert, Na und K werden im Serum und Urin flammenphotometrisch gemessen.
2. Die Osmolarität im Portalblut fällt unmittelbar nach der Wassergabe ab und zeigt zwei hypotone Phasen, während die Aortenblutosmolarität in der ersten Phase erniedrigter Porta-Osmolarität konstant bleibt (je nach Hydrierung 15 - 25 Minuten). Erst in einer zweiten weniger deutlich ausgeprägten Phase verhalten sich beide Osmolaritäten gleich.
3. Die Diurese steigt nach jeweils 5 Minuten deutlich an. Sie ist hinsichtlich ihrer absoluten Größe, ihrer Dauer und der Lage des Diuresemaximums dem Wasserstoß direkt proportional.
4. Nach 80 - 100 Minuten sind 80 - 90% der gegebenen Wassermenge ausgeschieden. Durch eine bilanzmäßige Betrachtung wird gezeigt, daß neben der Erhöhung der Wasserausscheidung durch eine Retention osmotisch aktiver Substanz das Flüssigkeitsgleichgewicht wiedere erreicht wird.
5. Anhand der Literatur wird die gegenwärtige Anschauung über die Osmoregulation, der VERNEY-Mechanismus, referiert. Eine

Interpretation der vorliegenden Ergebnisse ist mit der Theorie VERNEYS nicht möglich.

Für eine neue Konzeption der Osmoregulation durch Osmoreceptoren im Portalkreislauf, die auf Grund der Ergebnisse von HABERICH und Mitarbeitern entwickelt worden ist, werden die Ergebnisse dieser Arbeit als eine weitere Bestätigung angesehen.

Literaturverzeichnis

ADLERSBERG, D.

Zur Rolle der Leber im Wasserhaushalt

Klin. Wschr. 13, 393 - 399 (1934)

Zur Rolle der Leber im Wasserhaushalt

Wien. Arch. inn. Med. 25, 269 - 282 (1934)

Zur Rolle der Leber im Wasserhaushalt

Wien. Arch. inn. Med. 35, 401 - 462 (1934)

AMBARD, L. et F. SCHMID

De la diurese aqueuse

C. R. Soc. Biol. (Paris) 101, 180 - 182 (1929)

ARNDT, J.O.

Diuresis induced by water infusion into the carotid loop
and its inhibition by small hemorrhage

Pflügers Arch. ges. Physiol. 282, 313 - 322 (1965)

ARNDT, J.O. and O.H. GAUER

Diuresis induced by water infusion into the carotid loop
of unanaesthetized dogs

Pflügers Arch. ges. Physiol. 282, 301 - 312 (1965)

AZIZ, O. , F.J.HABERICH und P.E.NOWACKI

Technik der Dauerkatheterisierung der Vena portae und Vena
cava caudalis an der wachen Ratte

Naturwissenschaften 51, 557 (1964)

AZIZ, O. und F.J.HABERICH

Technik des volumenkonstanten Blutaustausches ("gekreuzter
Kreislauf") an wachen Ratten

Pflügers Arch. ges. Physiol. 291, 91 (1966)

AZIZ, O., P.E.NOWACKI und F.J.HABERICH

Abstufbarkeit der hepatogenen Diurese durch natriumfreie
Lösungen

Pflügers Arch. ges. Physiol. 289, R87 (1966)

BALDES, E.J. and F.H.SMIRK

The effect of Water Drinking on the total Osmotic pressure
of the Blood in Man

J. Physiol. 82, 62 (1934)

BERGER, E.

Simultaneous flux of sodium into and out of the dog intestine

Am. J. Physiol. 196, 74 - 78 (1959)

COW, D.

Einige Studien über Diurese

Naunyn-Schmiedeberg's Arch. exp. Path. Pharmac. 69, 393 - 411
(1912)

CURRAN, P.C.

Na, Cl and water transport by rat ileum in vitro

J. Gen. Physiol. 43, 1137 - 1148 (1960)

DEMOOR, J.

Les variations de la pression osmotique des cellules hépa-
tiques étudiées par la methode plethysmographique

Inst. Solvay. Trav. du lab. de physiol. Brux. VII: 1, 1
(1905 -1906)

FEE, A.R.

Studies on water diuresis

J. Physiol. 68:39, 283 (1929)

FREY, E.

Der Mechanismus der Salz- und Wasserdurese

Pflügers Arch. ges. Physiol. 112, 71 - 127 (1906)

Was gibt bei gleichzeitiger Salz- und Wasserzufuhr den Reiz
zur Diurese ab?

Pflügers Arch. ges. Physiol. 120, 93-116 (1907)

FREY, E.

Die Reaktion der Niere auf Blutverdünnung

Pflügers Arch. ges. Physiol. 120, 117 - 136 (1907)

Analogien zur Wasserdiurese; weitere Anhaltspunkte für eine gefäßverengernde Wirkung des Wassers auf die Niere

Pflügers Arch. ges. Physiol. 120, 137 - 153 (1907)

Die Kochsalzausscheidung im Dünndarm

Pflügers Arch. ges. Physiol. 123, 515 - 522 (1908)

GAUER, O.H. und J.P.HENRY

Beitrag zur Homöostase des extraarteriellen Kreislaufs. Volumenregulation als unabhängiger physiologischer Parameter

Klin. Wschr. 34, 356 - 366 (1956)

Circulatory basis of fluid volume control

Physiol. Rev. 43, 423 - 481 (1963)

GINSBERG, W.

Diureseversuche

Naunyn-Schmiedebergs Arch. exp. Path. Pharmac. 69, 381-392 (1912)

GLAUBACH, S. und H.MOLITOR

Die diuresefördernde Wirkung von Leberextrakt bei niereninsuffizienten Hunden

Wien. klin. Wschr. 1929, 1437 - 1438

GOLDSCHMIDT, S. und A.B. DAYTON

Studies on the mechanism of absorption from the intestine

Amer. J. Physiol. 48, 419 (1919)

HABERICH, F.J.

Osmoreception in the portal circulation

Fed. Proc. im Druck (1968)

HABERICH, F.J., O.AZIZ und P.E.NOWACKI

Über das unterschiedliche Verhalten der Diurese bei intra-
portalen und intracavalen Infusionen von Wasser und 0,9%
NaCl-Lösung an der wachen Ratte

Pflügers Arch. ges. Physiol. 279, R 30 (1964)

Über einen osmoreceptorisch tätigen Mechanismus in der Leber

Pflügers Arch. ges. Physiol. 285, 73 - 89 (1965)

Flüssigkeitsspeicherung in der Leber nach enteraler Wasser-
resorption

Pflügers Arch. ges. Physiol. 288, 306 - 314 (1966)

HABERICH, F.J., O.AZIZ und W.OHM

Untersuchungen zur Spezifität des Osmoreceptors in der Leber

Pflügers Arch. ges. Physiol. 294, 36 (1967)

HASHIMOTO, M.

Zur Frage der aus dem Verdauungstrakt darstellbaren diure-
tisch wirkenden Substanz

Naunyn-Schmiedebergs Arch. exp. Path. Pharmak. 76, 367-400
(1914)

HELLER, H. and F.H.SMIRK

Studies concerning the alimentary absorption of water and
tissue hydration in relation to diuresis

J. Physiol. 76:293, 283 (1932)

KLISIECKI, A., M.PICKFORD, P.ROTHSCHILD and E.B.VERNEY

The absorption and secretion of water by the mammal

Proc. roy. Soc. B 112, 496 - 547 (1933)

KLEEMAN, C.R. and R.E.CUTLER

The neurohypophysis

Annual Rev. Physiol. 25, 385 - 432 (1963)

LEAF, A.

On the mechanism of fluid exchange of tissues in vitro

Biochem. J. 62, 241 (1956)

LEWIS, A.A.

The control of the renal excretion of water
Ann. roy. coll. Surg. Engl. 13, 36 - 54 (1953)

MILLIES, E.

A new diuretic factor of hepatic origin
Acta physiol. lat.-amer. 10, 178 - 193 (1960)

MOLITOR, H.

Wasserhaushalt
Wien. klin. Wschr. 1928, 1 - 13

MOLITOR, H. und E.P.PICK

Die Bedeutung der Leber für die Diurese
Arch. exp. Path. Pharmac. 27, 317 (1923)

ORMOND, A.P.

Blood volume in relation to body weight of the male rat
using radioiodinated serum albumin
Proc. Soc. exp. Biol. Med. 118, 600 - 602 (1965)

PICK, E.P. und R.WAGNER

Über die hormonale Wirkung der Leber auf die Diurese
Wien. med. Wschr. 15, 695 (1923)

RODECK, H.

Neurosekretion und Osmoregulation. I. Teil: Die Neurosekretion

Ärztl. Wschr. 20, 433 - 441 (1957)

Neurosekretion und Osmoregulation. II. Teil: Die Osmoregulation

Ärztl. Wschr. 21, 468 - 474 (1957)

Das antidiuretische Hormon und seine Bedeutung für die Regulation des Wasserhaushalts

Ärztl. Wschr. 40, 881 - 888 (1957)

VERNEY, E.B.

The antidiuretic hormone and the factors which determine its release

Proc. Roy. Soc. B 135, 25 - 105 (1948)

Osmoregulation und antidiuretisches Hormon

Ärztl. Wschr. 13, 1001 - 1009 (1958)

VISSCHER, M.B.

Isotopic tracer studies on the movement of water and ions between intestinal lumen and blood

Am. J. Physiol. 142, 550 - 575 (1944)

Electrolyte and water movement across the intestinal wall

Ann. New York Acad. Soc. 57, 291 - 297 (1953)

VISSCHER, M.B., R.H. VARCO, C.W. CARR, R.B. DEAN and B. ERICKSON

Sodium ion movement between the intestinal lumen and the blood

Amer. J. Physiol. 141, 488- 505 (1944)

WOLFMAN, E.F., G.D. ZUIDEMA, R.M. ONEAL, J. TURCOTTE, R. KOWALCZYK and C.G. CHILD

Sodium excretion after intrasplenic and systemic injections of sodium chloride in normal dogs and after portocaval shunt

Surgery 50, 231 - 239 (1961)

Es ist mir ein aufrichtiges Bedürfnis,
Herrn Professor Dr. med. F.J.Haberich
für die Überlassung des Themas und
die Anleitung in experimentellen und
theoretischen Fragen herzlich zu danken.

Mein weiterer Dank gilt seinen Mitarbeitern,
die mich freundschaftlich und kollegial
in ihrem Arbeitskreis aufgenommen haben.

Lebenslauf

Am 15. August 1939 wurde ich, Manfred Garbrecht, als zweiter Sohn des Maschinenbau- und Elektro-Ingenieur Gerhard Garbrecht und seiner Ehefrau Ella, geb. Dobat, geboren. Ich habe noch einen älteren Bruder und zwei jüngere Schwestern.

Von 1947 bis 1951 besuchte ich die Grundschule. Anschließend wechselte ich zum mathematisch-naturwissenschaftlichen Friedrich-Böhrens-Gymnasium in Schwerte/Ruhr, wo ich 1960 die Reifeprüfung ablegte.

Danach leistete ich als Sanitätssoldat den zwölfmonatigen Grundwehrdienst in Holzminden ab.

Im Sommersemester 1961 begann ich das Studium der Humanmedizin an der Universität des Saarlandes in Saarbrücken, wechselte nach bestandenen Vorphysikum im Sommersemester 1962 zur Freien Universität Berlin und legte dort im Wintersemester 1963/64 die ärztliche Vorprüfung ab. Die klinischen Semester absolvierte ich ebenfalls an der Freien Universität Berlin; dort bestand ich am 9. September 1967 die ärztliche Prüfung.

Seit dem 15. September 1967 arbeite ich als Medizinalassistent auf der I. Inneren Abteilung des Rudolf - Virchow - Krankenhauses in Berlin.

